VISIT…

LANZAROTE

Caliente.COM

oder Chlorprothixen*). Die durchschnittliche Dosierung liegt bei männlichen Patienten höher als bei den weiblichen. In vielen Fällen von akuten Psychosen hat sich als optimal eine hohe initiale Dosierung mit möglichst baldiger Reduzierung auf eine niedrige Erhaltungsdosis bewährt. Bei diesem Vorgehen besteht die Gefahr eines Rezidivs bzw. einer Reazerbation. Die Einstellung auf die Erhaltungsdosis sollte deshalb in der Klinik durchgeführt werden. Extrapyramidale grob-motorische Begleiterscheinungen sind häufig stark ausgeprägt und teilweise therapeutisch schlecht beeinflußbar. Als Dauertherapie sollte Benperidol nur in niedriger Erhaltungsdosis (nicht mehr als 4.5 mg tägl.) angewendet werden.

Zusammenfassung

Die Wirksamkeit des Butyrophenon-Derivats 1-[3-(4-Fluorbenzoyl)-propyl]-4-[2-oxobenzimidazolinyl-(1)]-piperidin (Benperidol; Glianimon®) wurde an einem Krankengut von 65 Fällen untersucht. Es handelt sich um ein stark wirksames Neurolepticum mit relativ geringer sedativer Eigenschaft. Gute Behandlungsergebnisse wurden bei verschiedenen schizophrenen Erkrankungsformen erzielt, vor allem bei akuten paranoid-halluzinatorischen Psychosen. Auch Schizophrenien mit überwiegend hebephrener Symptomatik und chronischem Verlaufstyp konnten relativ gut beeinflußt werden. Extrapyramidale Begleitwirkungen traten unter der Therapie in mehr als der Hälfte der Fälle und teilweise in starker Ausprägung auf.

Es wird über eine vergleichende Analyse der Wirkungen von Benperidol und dem Butyrophenon 1-(3-p-Fluorbenzoylpropyl)-4-p-chlorphenyl-4-hydroxypiperidin (Haloperidol) und über die Ergebnisse elektroencephalographischer Verlaufsuntersuchungen unter der Therapie mit Benperidol berichtet.

Summary

Clinical Experience with the Butyrophenone Benperidol

The efficacy of the butyrophenone derivate 1-[3-(4-fluorobenzoyl)-propyl]-4-[2-oxobenzimidazolinyl-(1)]-piperidine (benperidol; Glianimon®) was examined in 65 psychoses. The substance has proved to be a strongly effective neuroleptic drug with relatively minor sedative properties. In various forms of schizophrenia good therapeutic results were obtained, especially in acute paranoid-halluzinatic types. Psychoses with mainly hebephrenic symptoms and chronic course were also influenced rather favourably.

Side effects involving the extrapyramidal motorium were observed in more than half of the cases under the treatment with benperidol.

Results of a comparative analysis of therapy effects of benperidol and the butyrophenone γ[4-(p-chlorphenyl)-4-hydroxypiperidino]-p-fluorbutyrophenone (haloperidol) and of electroencephalographic recordings under the treatment with benperidol are referred.

Literatur

Freyhan, F. A., Nervenarzt 28, 504 (1957)
Haase, J. J., Mattke, D. u. Schönbeck, M., Psychopharmacologia 6, 6, 435—452 (1964)
Stucke, W., Therapiewoche 18, 1966

Anschr. d. Verff.: Dr. K. A. Flügel und Dr. W. M. Pfeiffer, Universitäts-Nervenklinik, 852 Erlangen, Schwabachanlage 10

*) 2-Chlor-9-(3-dimethyl-aminopropyliden)-thiaxanthen.

Aus dem klinisch-psychologischen Laboratorium (ehemaliger Leiter: Professor Dr. H. Heimann) der Psychiatrischen Universitätsklinik Waldau/Bern (Direktor: Professor Dr. H. Walther-Büel)

Die psychische Wirkung von Ibogalin-hydrochlorid

(Alkaloid aus *Tabernanthe iboga* Baill)*)

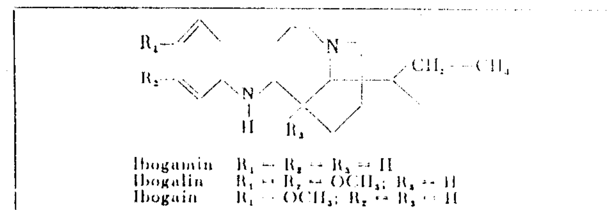
Von P. B. Schmid

Um die letzte Jahrhundertwende beobachtete Guien bei Initiationsriten im damals belgischen Kongo die Verwendung der Apocynacee *Tabernanthe iboga*. Nach Kauen großer Mengen von Wurzeln dieser Pflanze geriet der Initiant in einen Erregungs- und Verwirrtheitszustand; seine Äußerungen wurden für prophetisch gehalten und galten als Beweis der Besessenheit durch den „Fetisch". Dieser und andere Berichte in der älteren französischen Literatur erwähnen, daß rohe Extrakte von *Tabernanthe iboga* ein Gefühl von Aufregung, Betrunkenheit und Verwirrtheit sowie möglicherweise Halluzinationen erzeugen. Außerdem war der Genuß der Droge in kleineren Mengen zur Überwindung von Müdigkeit unter den Eingeborenen des Kongo weit verbreitet. — 1901 gelang zwei französischen Forschergruppen fast gleichzeitig die Isolierung eines kristallinen Alkaloids aus der Wurzel von *Tabernanthe iboga*, das als Ibogain bzw. Ibogin bezeichnet wurde. Mehrere pharmakologische Untersuchungen aus dem gleichen Jahr erwiesen einen ungewöhnlichen excitatorischen Effekt auf verschiedene Versuchstiere. 1905 wurde die Substanz von Pouchet u. Chevalier klinisch geprüft und als Stimulans in der Rekonvaleszenz und bei Neurasthenie empfohlen. Aus unbekannten Gründen geriet sie dann für drei Jahrzehnte in Vergessenheit, bis kurz vor dem zweiten Weltkrieg Rothlin u. Raymond-Hamet wieder darauf aufmerksam wurden und Versuche an isolierten Geweben durchführten. 1944 erschien eine gründliche Studie von Delourme-Houde, in welcher neben Botanik, Chemie und der damals bekannten Pharmakologie die Resultate eigener Untersuchungen über die cardiovasculären Wirkungen der Droge dargestellt wurden (nach Schneider u. Sigg [1]).

In den letzten Jahren konnten aus verschiedenen anderen Apocynaceen, die wie *Tabernanthe* ebenfalls dem Subtribus Tabernaemontaninae angehören (*Tabernaemontana, Voacanga, Stemmadenia, Ervatamia, Gabunea* und *Conopharyngia*), zahlreiche dem Ibogain chemisch und pharmakologisch verwandte Indol-Alkaloide isoliert werden. Zetler [2] gab eine Übersicht über bereits durchgeführte Prüfungen des am längsten bekannten Ibogain sowie von Tabernanthin, Voacangin und Vobasin und berichtete über eigene vergleichende Untersuchungen teils mit natürlichen Substanzen, teils mit daraus partialsynthetisch hergestellten Abwandlungsprodukten. Als charakteristische Eigenschaften dieser Alkaloide fand er „eine Stimulierung des Zentralnervensystems, die nicht Amphetamin*)-ähnlich ist und sich bei sieben Alkaloiden als grober Tremor und bei fünf Alkaloiden als Reserpin-Antagonismus äußert, sowie Bradycardie erzeugende und blutdrucksenkende Wirkungen, die . . . resistent gegen Atropin sind". Die stärksten Effekte wies das Alkaloid Ibogalin auf.

Ibogalin ist ein Derivat des zur Gruppe der Isochinuclidin-Alkaloide gehörenden Ibogamins (s. Abb. 1). Substanzen mit diesem Ringsystem wurden in der

Abb. 1: Strukturformel der Isochinuclidin-Alkaloide.



*) Die Firma J. R. Geigy AG, Basel, stellte uns die benötigten Versuchsmengen der Substanz unter der Bezeichnung GP 37'030 in dankenswerter Weise zur Verfügung. Zu Dank verpflichtet bin ich sodann Herrn Prof. Dr. med. H. Heimann, Bern, für die Anregung zu dieser Untersuchung und deren unentwegte Förderung, sowie Herrn G. Lukàcs für die statistisch-mathematische Bearbeitung der Ergebnisse.

*) DL-α-Methylenäthylamin.

Arzneimittel-Forschung (1967) 17, 485-490.

Natur bisher vorwiegend als Inhaltsstoffe von Apocynaceen des Subtribus Tabernaemontaninae gefunden [3]. Ibogalin enthält als Radikale R_1 und R_2 je eine OCH_3-Gruppe und als R_3 ein H. Schon bevor es aus *Tabernanthe iboga* isoliert werden konnte [4], gelang seine partialsynthetische Herstellung (Renner, Prins, Stoll 1959) aus einem Alkaloid der *Conopharyngia durissima* Stapf, einer in Westafrika verbreiteten Apocynacee.

Die freie Base löst sich nicht in Wasser, dagegen in verdünnten Säuren. Das kristalline Hydrochlorid löst sich in Wasser bei Zimmertemperatur zu 1—2%. Die Toxizität ist gering: Bei peroraler Verabreichung beträgt die LD_{50} bei Mäusen 225 mg/kg, bei Ratten 375 mg/kg. Eine tägliche Verabreichung von 50 mg/kg per os während vier Wochen wurde von Ratten gut vertragen.

Die Wirkung auf das Zentralnervensystem im Tierversuch bestand bei niedrigen Dosen in einer Stimulierung (Zunahme der Motilität bei der Maus), höhere Dosen führten bei der Maus zu katatoniformen Zuständen. Die Beeinflussung der medikamentös erzeugten Katatonie-artigen Hemmung der Motilität war unterschiedlich: synergistisch mit Bulbocapnin und Chlorprothixen*), antagonistisch gegen Prochlorperazin**) und Reserpin. Bei toxischen Dosen traten Erregungszustände mit Sprungkrämpfen, starkem Tremor, Schwanzschlagen, Laufbewegungen in Seitenlage bis zu klonisch-tonischen Krämpfen, Straub'sches Schwanzphänomen und Atemstillstand auf. Die Verabreichung von Ibogalin zusammen mit Rigidyl®†) führte zu iactatio capitis. Eine ähnliche Wirkung sieht man bei Kombination von Rigidyl mit Substanzen, von denen ein halluzinogener Effekt beim Menschen bekannt ist. Am cardiovasculären System kam es durch Ibogalin zu einer Bradycardie, Sensibilisierung der Adrenalinwirkung und leichten Blutdrucksenkung. Die Veränderungen des Blutdrucks narkotisierter Katzen durch elektrische Stimulation des Sympathicus und des Parasympathicus wurden nicht charakteristisch beeinflußt, wie auch die Wirkungen auf andere vegetative Funktionen im Tierversuch nicht besonders ausgeprägt waren (Theobald [5]).

Die angeführten Berichte über die kultische Verwendung der Droge und einige Ergebnisse der pharmakologischen Prüfungen erinnerten auffallend an die Wirksubstanzen mittelamerikanischer Zauberdrogen, deren Erforschung von ähnlichen volkskundlichen Beobachtungen ausgegangen war (Hofmann u. Cerletti [6]), und ließen vermuten, es könnte sich auch bei den Apocynaceen-Alkaloiden um Phantastica, d. h. Modellpsychosen erzeugende Körper handeln.

Leuner [7] definiert als experimentelle Psychosen „psychopathologische Zustände, die durch künstliche Intoxikation erzeugt werden und analog aus der Klinik und Symptomatologie der großen Psychosen bekannt sind. . . In der Regel handelt es sich um toxische Rauschzustände, hervorgerufen durch Drogen wie Haschisch, Meskalin, Cocain, Hyoscyamin u.a., die auf Grund bisher unbekannter physiologisch-chemischer Einwirkungen auf den Hirnstoffwechsel Störungen des Denkens, der Wahrnehmung und Veränderungen der Stimmung und der Affektivität hervorrufen." „Erwägungen über die nosologische Gruppierung . . . führten zu ihrer Eingliederung in die körperlich begründbaren Psychosen Kurt Schneiders bzw. die exogenen Reaktionstypen Bonhoeffers". Das Interesse der Forschung richtet sich vor allem auf die genannte Analogie zu psychotischen Krankheitsbildern, die damit in gewissem Umfang „im Modell" untersucht werden können. Heimann [8] hebt „in diesem Zusammenhang das Vorkommen von Halluzinationen und Illusionen, einer Denkstörung von der Art der Inkohärenz und Störung des Ich-Erlebens bei relativer Bewußtseinsklarheit" hervor.

Wir setzten uns zum Ziel, das anscheinend interessanteste der in Betracht kommenden isolierten Alkaloide beim Menschen auf seine psychische, insbesondere psychotogene Wirksamkeit zu untersuchen.

Methodik

Entsprechend der dargelegten Fragestellung wählten wir für unsere Untersuchung eine Methodik, die bei der Prüfung von Phantastica von Heimann [8, 9, 10, 11] entwickelt worden ist. Die Grundkonzeption dieses Verfahrens ist darauf ausgerichtet, die eintretenden Veränderungen auf den drei Ebenen, auf welchen psychisches Geschehen der Beobachtung zugänglich ist — im Ausdrucksverhalten, im subjektiven Erleben und in den elementaren psychischen Leistungen —, in ihrem zeitlichen Ablauf möglichst genau zu erfassen. Dies geschieht mittels standardisierter Methoden, die einen Vergleich der Ergebnisse der Untersuchungen an verschiedenen Wirksubstanzen gestatten.

Versuchsperson und Versuchsleiter befanden sich in einem geschlossenen Raum mit konstanter künstlicher Beleuchtung. Jeder Versuch dauerte 4 h. Vor der Einnahme der Droge, dann in Abständen von je 45 min, wurden in stets derselben Reihenfolge die einzelnen Untersuchungen angestellt. Die Ausdruckserscheinungen wurden mittels einer Tonfilmkamera aufgenommen, die der Versuchsperson frontal gegenüber versteckt angebracht war und die der Versuchsleiter von seinem Pult aus fernsteuerte. Die Angaben über das subjektive Erleben wurden auf Tonband festgehalten. Der Versuchsleiter stellte nur neutrale Fragen nach dem Befinden, um eine suggestive Verfälschung der Darstellung zu vermeiden. Ergänzend verlangten wir am Tag nach dem Versuch von den Probanden einen schriftlichen Bericht über allfällige Spätwirkungen. Die Bestimmung der intellektuellen Leistungsfähigkeit erfolgte durch fünf klinisch und experimentell bewährte Tests:

1. Konzentrationstest nach Meili.
2. Visuell-motorischer Konzentrationstest nach Rey.
3. Aufzählen von Wörtern mit bestimmtem Anfangsbuchstaben (Prüfung der Wortbereitschaft).
4. Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts (nach Wechslor) zur Erfassung der mnestischen Leistung und der Fähigkeit zur Umstrukturierung von Zahlenreihen.
5. Reizreaktionsversuch (Überforderung und Erholung) am Determinationsgerät nach Mierke.

Zur Prüfung der Feinmotorik ließen wir zudem einen kurzen Text abschreiben. Schließlich kontrollierten wir Puls, Blutdruck und Pupillenweite.

Zur Auswertung wurden die Tonfilme mehrmals hintereinander betrachtet. Zunächst strebten wir dabei ein unreflektiertes Erfassen des Gesamteindrucks an, dann wurden einzelne Ausdruckskriterien (Bewegtheit, Spannung, Haltung in Gestik und Mimik, Lautstärke, Dynamik, Melodik und Tempo der Sprechstimme) durch den zeitlich gerafften Versuchsablauf verfolgt. Die Angaben der Erlebnisschilderung wurden — in Anlehnung an Leuner [7] — in eine Symptomstatistik (Abb. 2) eingeordnet und die gefundenen Unterschiede mit nicht-parametrischen Methoden auf ihre statistische Signifikanz hin geprüft. Der Übersichtlichkeit wegen wurden die Symptome dabei nicht einzeln, sondern in den skizzierten Gruppen bearbeitet. — Auch die Ergebnisse der Leistungstests wurden mittels statistischer Methoden untereinander und mit den an unbehandelten Probanden gewonnenen Erwartungswerten (unter Berücksichtigung des Übungszuwachses bei gleichen Versuchsbedingungen) verglichen.

Abb. 2: Symptomstatistik (modifiziert nach Leuner [7]).

Vegetative Symptome	**Optische Phänomene**
Völlegefühl	Flimmern vor den Augen
Übelkeit, Brechreiz	Nachbilder
Erbrechen	Halo-Phänomene
Schwindel	Elementare Halluzinationen
Druckgefühl im Kopf	**Übrige zentralnervöse Symptome**
Kopfschmerz	
Hitze-Kältegefühl	Ataxie
Augenbrennen	Müdigkeit
Veränderungen der Affektivität	Schläfrigkeit
Wohlige Gelöstheit	Allgemeines Schweregefühl
Gehobene Stimmung	Zerstreutheit
Euphorie, Wurstigkeit	Gefühl der „Benommenheit"
Dysphorie	Gefühl der Losgelöstheit
Gespanntheit, „Nervosität"	Schlafstörungen nach dem Versuch
Apathie, Gleichgültigkeit	

Die Untersuchung wurde in insgesamt 18 Sitzungen an 12 freiwilligen gesunden Versuchspersonen vorgenommen, von denen 9 männlichen, 3 weiblichen Geschlechts waren. Das Alter der Probanden lag zwischen 22 und 35 Jahren; beruflich handelte es sich um fünf Ärzte, eine Medizinstudentin, zwei Lehrer, einen Psychologen, eine Beschäftigungstherapeutin, einen Buchdrucker und einen Architekten. In 14 Sitzungen verabreichten wir Ibogalin-Hydrochlorid in steigender Dosierung von 10 bis 105 mg bzw. 0,1—1,2 mg/kg per os. Von einer weiteren Steigerung der Dosis wurde mit Rücksicht auf subjektiv sehr unangenehme Erscheinungen, die bei Gaben über 1,0 mg/kg fast regelmäßig auftraten, abgesehen. — Für die Auswertung erwies sich die Einteilung der Versuche in zwei Gruppen — „niedrige" und „hohe" Dosierungen — als zweckmäßig. Die Grenze zwischen den beiden Bereichen setzten wir bei 0,55 mg/kg fest. Maßgeblich für diese Wahl war das gehäufte Auftreten von optischen Erscheinungen bei Verabreichung von mehr als 0,5 mg/kg. Die unterschiedliche zahlenmäßige Stärke der Gruppierungen (6 bzw. 8 Versuchspersonen) wurde bei der Auswertung berücksichtigt.

Im Bestreben, substanzgebundene und durch versuchsfremde Faktoren bedingte Effekte möglichst sicher unterscheiden zu können, ergänzten wir die Serie der Hauptversuche durch eine kleine Gruppe von Placebo-Experimenten. Vier Probanden, bei welchen unter Einwirkung der Prüfsubstanz besonders intensive subjektive Veränderungen aufgetreten waren, erhielten in einer späteren Sitzung gleich aussehende Kapseln mit inaktivem Inhalt unter der Suggestion, zur Kontrolle der Ergebnisse des ersten Versuchs werde ihnen nochmals dieselbe Substanz in gleicher Dosierung gegeben.

Ergebnisse

a) Ausdrucksphänomenologie

Bei niedrigen und mittleren Dosierungen fanden sich keine Veränderungen des Ausdrucksverhaltens. Erst die höchsten der verwendeten Dosen führten zu einer gewissen Verminderung der Dynamik und zur

*) *trans*-2-Chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)-thioxanthen.
**) 2-Chlor-10-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)-propyl]-phenothiazin.
†) N,N-Diäthyl-2-(diphenylmethoxy)-äthylamin.

Erschlaffung von Haltung und Mimik. Die Sprechstimme wurde leiser und undeutlicher, und es ließ sich eine allgemeine Verlangsamung feststellen. In einem Versuch wirkte die Probandin leicht benommen. Die stärksten Erscheinungen fanden wir bei derjenigen Versuchsperson, welche die größte Substanzmenge (1,2 mg/kg) erhalten hatte und unter starken vegetativen Einwirkungen (Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen) litt.

b) Erlebnisberichte, Symptomstatistik

Die erhobenen Befunde können am besten an Hand graphischer Darstellungen besprochen werden.

Abb. 3 gibt einen Überblick über die erhaltenen Angaben, aufgeteilt nach Symptomgruppen und Dosierung, ohne Berücksichtigung der zeitlichen Verhältnisse. Es fällt auf, daß bei Veränderungen der Affektivität im Gegensatz zu den übrigen Kategorien kein wesentlicher Unterschied zwischen der Wirksamkeit niedriger und hoher Dosierungen besteht.

Abb. 4 stellt die beobachteten Erscheinungen des subjektiven Erlebens in ihrem zeitlichen Ablauf, ohne Unterscheidung zwischen den beiden Dosierungsgruppen, dar. Bemerkenswert ist hier vor allem die Differenz zwischen dem Verhalten der optischen Phänomene einerseits, die während der ganzen Versuchsdauer und darüber hinaus kontinuierlich zunehmen, und den vegetativen, affektiven und übrigen zentralnervösen Symptomen andererseits, welche Maxima in den beiden ersten Stunden nach Applikation des Alkaloids aufweisen.

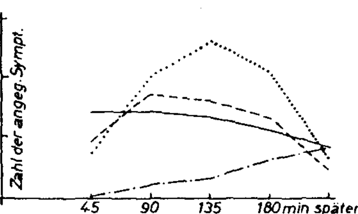


Abb. 3: Übersicht über die Symptomgruppen in Abhängigkeit von der Dosierung.

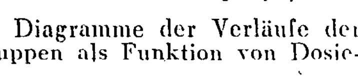


Abb. 4: Übersicht über das zeitliche Auftreten der Symptomgruppen. —— Vegetative Symptome. — — — Veränderungen der Affektivität. —·— Optische Phänomene. ······· Übrige Symptome.

Die Abb. 5—8 sind Diagramme der Verläufe der einzelnen Symptomgruppen als Funktion von Dosierung und Zeit.

V e g e t a t i v e S y m p t o m e (Abb. 5)

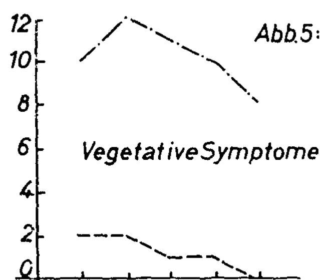
In allen Zeitquerschnitten findet sich eine deutlich häufigere Ausprägung der Erscheinungen bei hoher gegenüber niedriger Dosierung, woraus auf eine von der verabreichten Substanzmenge abhängige Wirksamkeit geschlossen werden kann. Der Unterschied ist für das Total der ganzen Versuchsdauer hoch signifikant (p-Niveau unter 1%). Das Maximum in den ersten 90 min und der nachfolgende Rückgang der Erscheinungen sind statistisch nicht gesichert.

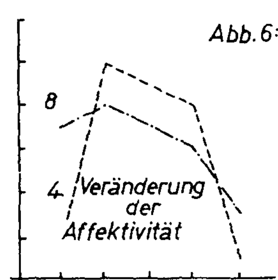
Im einzelnen dominierten hier Schwindel, Druckgefühl im Kopf, Kopfschmerzen und Temperatursensationen. Nausea und Erbrechen waren seltener, jedoch bei den höchsten verwendeten Dosierungen sehr stark ausgeprägt.

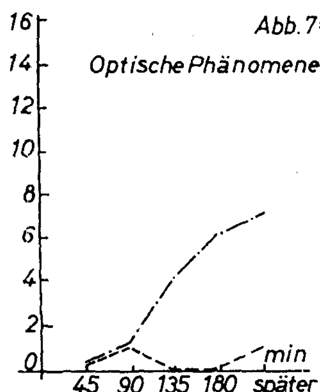
V e r ä n d e r u n g e n d e r A f f e k t i v i t ä t (Abb. 6)

In der graphischen Darstellung findet sich ein interessantes und scheinbar paradoxes Phänomen, indem in den drei mittleren Zeitquerschnitten die Symptome bei niedriger gegenüber denen bei hoher Dosierung überwiegen. Die Erscheinung konnte aber statistisch nicht gesichert werden. Hingegen ist die Verlaufskurve der niedrig dosierten Versuche mit starkem Überwiegen der angegebenen Veränderungen in der Mitte der betrachteten Zeitspanne gegenüber Anfang und Ende signifikant (p-Niveau unter 1%).

Der Schwerpunkt der Beeinflussungen lag im Bereich von neutral bis positiv und angenehm empfun-







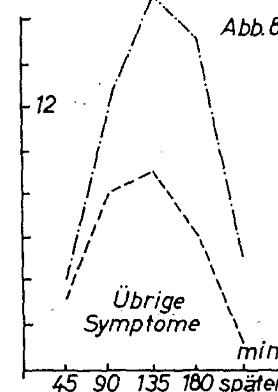


Abb. 5—8: Kleine Dosen — — —; große Dosen —·—·—; analog in den folgenden Abbildungen.

dener Gleichgültigkeit, Apathie und wohliger Gelöstheit. Ausgeprägte Modifikationen in Richtung auf euphorische oder dysphorische Verstimmungen traten dagegen zurück.

O p t i s c h e P h ä n o m e n e (Abb. 7)

Auf Grund der 50%-Hypothese läßt sich mit sehr guter Signifikanz (p-Niveau unter 1%) die Wirkdifferenz zwischen hoher und niedriger Dosierung und damit der kausale Zusammenhang zwischen Droge und Symptom belegen. Der Anstieg der Kurve mit fortschreitender Zeit kann durch Vergleich der beiden ersten Phasen mit den folgenden auf einem p-Niveau von 0,05 gesichert werden.

Veränderungen der optischen Wahrnehmung wurden von fünf Versuchspersonen erlebt. Am häufigsten waren bewegte elementare Halluzinationen (Schneegestöber, bewegtes Spiel von Lichtflecken und Schatten an Wänden und Decke des Raumes) und Flimmererscheinungen. Zwei Versuchspersonen gaben außerdem Halo-Phänomene (Betonung der Konturen der betrachteten Gegenstände durch einen leuchtenden Rand) und positive Nachbilder (Weiterbestehen des Sinneseindruckes bei geschlossenen Augen) an. — Bedeutungsvolle szenische Ausgestaltungen der Wahrnehmungstäuschungen fehlten.

Ü b r i g e z e n t r a l n e r v ö s e S y m p t o m e (Abb. 8)

Der Unterschied zwischen den beiden Dosierungsbereichen kann auch im Querschnitt der stärksten Ausprägung (nach 180 min) nicht genügend gesichert werden. Der Vergleich der beiden Summen über die Gesamtzeit des Versuchs ergibt dagegen eine Sicherung der Differenz mit einem p-Niveau von 0,05, und der Verlauf mit dem ausgesprochenen Maximum in den mittleren drei Phasen ist signifikant (berechnet für die hohen Dosierungen).

Hier herrschten die Erscheinungen der Sedation (Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schweregefühl) vor. Im subjektiven Gefühl der Zerstreutheit spiegelte sich das in den Tests objektiv festgestellte Nachlassen der konzentrativen Leistung. Drei Probanden gaben Einschlafstörungen in der auf den Versuch folgenden Nacht an, die in zwei Fällen von lebhaften optischen Sinnestäuschungen begleitet waren. In zwei der höchstdosierten Versuche trat Ataxie, einmal verbunden mit Tremor und Dysdiadochokinese, als Ausdruck der Intoxikation auf.

Zusammenfassend zeigt die Auswertung der Selbstberichte, daß die geprüfte Substanz in verschiedenen

Bereichen des subjektiven Erlebens dosisabhängige Veränderungen hervorrief. Die vegetativen und weniger sicher auch die unspezifischen Einwirkungen auf die Befindlichkeit nahmen mit steigender Dosierung zu, während diese Relation auf der Ebene der Affektivität ausblieb und sich sogar ins Gegenteil — größere Wirksamkeit geringerer Dosen — umzukehren schien. Vegetative, affektive und unspezifische Beeinträchtigungen wiesen eine Verlaufskurve mit (allerdings nicht überall signifikantem) Maximum 90—120 min nach Einnahme der Droge auf. Demgegenüber stellten sich die an hohe Dosierungen gebundenen Veränderungen der optischen Wahrnehmung erst später ein.

c) Leistungstests

Die Ergebnisse der Leistungstests sind ebenfalls statistisch und graphisch bearbeitet worden (Abb. 9 bis 11). Dabei wurden die drei Gruppen Placebo, hohe und niedrige Dosierungen miteinander verglichen.

Konzentrationstest nach Meili (Abb. 9)

Heimann [12] hat an einer unbehandelten Kontrollgruppe von 100 gesunden Probanden unter gleichen äußeren Versuchsbedingungen den Effekt der Übung auf die Gesamtzeit des Tests untersucht und dabei festgestellt, „daß die Werte der Wiederholungen in einem bestimmten Verhältnis zum Anfangswert stehen, so daß von einem gegebenen Anfangswert eine Voraussage der vier folgenden Wiederholungen möglich ist (positiver Lernzuwachs)". Abb. 9 zeigt die Abweichungen der in unserer Untersuchung erhaltenen Werte von den errechneten Erwartungswerten (graphisch: Null-Linie). Das Ansteigen der Kurven der beiden Hauptgruppen mit fortschreitender Zeit bedeutet, daß die festgestellten Testresultate hinter dem zu erwartenden Übungszuwachs immer mehr zurückbleiben. Dieses Verhalten entspricht einer progressiven Beeinträchtigung der konzentrativen Leistung durch die Prüfsubstanz. Daß die Beeinträchtigung bei höheren Dosen stärker ausfällt als bei niedrigen, leuchtet zwar ein, läßt sich jedoch auf Grund unseres Materials statistisch nicht genügend absichern. Hingegen ist der Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Substanzgruppen (einzeln und summiert) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant.

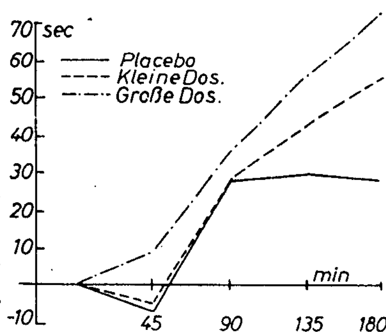


Abb. 9: Konzentrationstest nach Meili (Verminderung des Übungszuwachses in Abhängigkeit von der Dosierung).

Rey-Test (Abb. 10)

Die Placebo-Gruppe repräsentiert ungefähr das normale Verhalten mit einer successiven Verringerung der zur Lösung der Aufgabe benötigten Zeit (Übungszuwachs). Bei den niedrig und noch stärker bei den hoch dosierten Versuchen bleibt diese Beschleunigung aus. Die auf den ersten Blick imponierende Streuung der Anfangswerte konnte statistisch als zufällig bestimmt werden. Signifikant sind dagegen die Differenzen zwischen Placebo und hohen Dosen (1‰) und zwischen Placebo und niedrigen Dosen (2%), berechnet auf Grund der Summen der Werte in den Querschnitten 135 und 180 min.

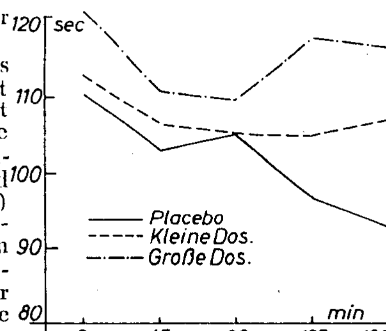


Abb. 10: Rey-Test. Mittelwerte in sec.

Wörter mit N (Abb. 11)

Dieser Test zeigt einen deutlichen Übungszuwachs bei den Placebo-Versuchen, gegenüber dem die beiden anderen Gruppen zurückbleiben, wobei die Beeinträchtigung wiederum bei den höheren Dosierungen ausgeprägter zu sein scheint. Die statistische Überprüfung liefert eine weitgehende Sicherung dieser Befunde: Die Differenz Placebo gegen Summe hohe plus niedrige Dosierungen ist mit 5%, diejenige hohe Dosen gegen niedrige plus Placebo mit 2% signifikant. Hingegen lassen sich die Unterschiede zwischen den einzelnen Kurven, jede für sich genommen, nicht genügend absichern.

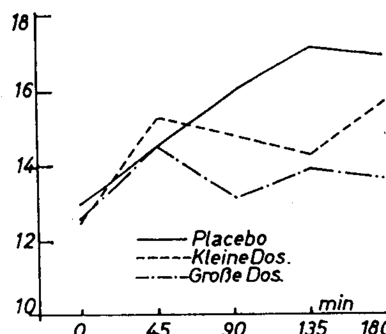


Abb. 11: Wörter mit N (Mittelwerte).

Die übrigen Tests (Zahlennachsprechen, Reizreaktionsversuch am Determinationsgerät, Schriftprobe) ergaben keine Beeinträchtigung der mit ihnen untersuchten Funktionen. Die Messung von Puls und Blutdruck lieferte keine außerhalb der zufälligen Streuung liegenden Befunde, und die klinische Prüfung der Pupillenweite ergab in allen Versuchen unveränderte Verhältnisse.

Zusammenfassend kommt in den psychologisch-experimentellen Leistungsprüfungen eine während der Versuchsdauer kontinuierlich zunehmende Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit (Meili, Rey) zum Ausdruck, die bei höheren Dosen stärker ausgeprägt erscheint. Deutlich gestört wurde auch die Wortbereitschaft, wogegen eine Beeinflussung der Merkleistung (Zahlennachsprechen) nicht nachweisbar war.

d) Placebo-Versuche

Zwei Probanden gaben überhaupt keine Veränderung des Befindens an, die beiden andern dieselben Erscheinungen wie beim Hauptversuch, jedoch in weniger starker Ausprägung und während weniger langer Zeitdauer. Zwei Versuchspersonen äußerten spontan die Vermutung, an Stelle des Agens sei ihnen diesmal eine neutrale Substanz verabreicht worden. — Veränderungen des Ausdruckverhaltens waren nicht feststellbar. Die Ergebnisse der Leistungstests (vgl. Abb. 9—11) lagen im Bereich der Streuung der unbehandelten Norm und unterschieden sich signifikant von den unter Substanzwirkung erhaltenen Werten. — Die von denselben Versuchspersonen im Hauptversuch angegebenen subjektiven Erscheinungen waren somit substanzbedingt und nicht Placebo-Effekte.

Diskussion

Eine Durchsicht der referierten Ergebnisse läßt erkennen, daß die durch die untersuchte Substanz hervorgerufenen psychischen Veränderungen entgegen unseren anfänglichen Erwartungen nie Ausgestaltungen erreichten, die mit modellpsychotischen Zustandsbildern verglichen werden konnten. Insbesondere fehlten die unter Phantastica beobachteten charakeristischen phasenhaften Modifikationen der Grundverfassung, die sich im subjektiven Erleben und in den Ausdrucksveränderungen manifestieren (Heimann [8]). Eine Beeinflussung der psychischen Aktivität fand aber sichtlich statt.

Bemerkenswert erscheinen uns vor allem zwei Feststellungen, die sich aus der quantitativen Betrachtung des zeitlichen Ablaufs der Substanzwirkung ergeben. Erstens einmal verhielten sich die beobachteten Erscheinungen hinsichtlich ihres zeitlichen Auftretens unterschiedlich. Die Auswirkungen auf die elementaren intellektuellen Funktionen nahmen während der ganzen Beobachtungsdauer progredient zu, und die Störungen der optischen Wahrnehmung erreichten ihre stärkste Ausprägung gar erst nachher. Demgegenüber hatten die vegetativen, affektiven und übrigen zen-

tralnervösen Symptome ihre Maxima innerhalb der ersten 2 h nach Einnahme der Droge und waren bei Versuchsende schon deutlich im Abklingen begriffen. Ob sich daraus auf eine pathogenetische Zusammengehörigkeit bestimmter Symptomgruppen bzw. der ihnen zugrunde liegenden Vorgänge schließen läßt, ob beispielsweise das Auftreten der optischen Phänomene an eine Beeinträchtigung der psychischen Leistung gebunden ist, kann hier nicht entschieden werden. Mit Sicherheit handelt es sich aber bei den gefundenen Erscheinungen nicht um Veränderungen eines einheitlichen Ganzen, das den chemischen „Reiz" der Droge auf verschiedenen Ebenen gleichsinnig und in einheitlichem Rhythmus beantwortet.

Eine zweite Eigentümlichkeit, auf die bereits bei der Darstellung der Ergebnisse hingewiesen wurde, zeigt sich bei den subjektiven Veränderungen im Bereich der Affektivität. Im Gegensatz zum statistisch gesicherten Verhalten der anderen Symptomkategorien waren hier nämlich die Veränderungen bei niedrigen und hohen Dosierungen praktisch gleich stark ausgeprägt, ja in den mittleren Bereichen der Versuchsdauer fanden wir sogar mehr Angaben bei niedrigen als bei hohen Dosen, was wir allerdings statistisch nicht erhärten konnten. Wir erklären uns diese unerwartete Erscheinung damit, daß die relativ diskreten affektiven Veränderungen bei höheren Dosierungen durch die massiveren, als stärker beeinträchtigend empfundenen vegetativen Sensationen (die umgekehrt bei niedrigen Dosierungen nur schwach ausgeprägt waren) weniger beachtet und damit auch seltener angegeben wurden (auf eine gezielte Exploration haben wir ja aus methodischen Erwägungen verzichtet). Eine Bestätigung unserer Auffassung erblicken wir darin, daß im ersten Untersuchungsquerschnitt und nach Abschluß des Versuchs, also dann, wenn sich die anderen subjektiven Symptome schon bzw. wieder schwächer manifestierten, die Angaben über Veränderungen der Affektivität erwartungsgemäß bei Versuchen mit hohen Dosierungen häufiger waren als bei solchen mit niedrigen.

Für eine allfällige praktische Verwendung der Substanz ergibt sich die Konsequenz, daß zur Beeinflussung der Affektivität niedrige Dosierungen gewählt werden müssen (unter 0,6 mg/kg).

Abgesehen von diesen Besonderheiten des Wirkungsablaufs kann der psychische Effekt von Ibogalin-Hydrochlorid zusammenfassend als wenig charakteristischer Intoxikationszustand bezeichnet werden, der in den Rahmen des akut exogenen Reaktionstyps (B o n h o e f f e r) gehört. An produktiven Symptomen konnten einzig elementare Störungen der optischen Wahrnehmung festgestellt werden, die erst bei hohen, das Allgemeinbefinden stark beeinträchtigenden Dosierungen auftraten. Die Beeinflussung des Ausdrucksverhaltens war gering, im subjektiven Erleben überwogen die Erscheinungen einer unspezifischen Sedierung und vegetative Sensationen. Die für die Modellpsychosen charakteristischen tiefgreifenden Wandlungen von Erleben und Ausdrucksverhalten (Modifikationen des Verhältnisses zwischen Person und Situation, wie sie H e i m a n n [8] beim Psilocybin*) als „Faszination" und „Versunkenheit" beschrieben hat) fehlten gänzlich. Einige Ähnlichkeit besteht zur Wirkung der mexikanischen Zauberdroge Ololiuqui, bei der — unter den Bedingungen des psychologischen Labors — ebenfalls unspezifische Intoxikationserscheinungen (Apathie, Verlangsamung, eintöniges subjektives Erleben, progrediente Abnahme der Konzentrationsleistung, dazu dösige Bewußtseinstrübung) vorherrschen und bei welcher die den Modellpsychosen eigene Modifizierung von Erleben und Ausdruck auch nicht festgestellt werden konnte [11]. Gemeinsam mit der Wirkung von Ololiuqui ist auch die Beeinträchtigung der Wortbereitschaft, die jedoch bei Untersuchungen mit Psilocybin (H e i m a n n [8]) ebenfalls festgestellt wurde. Versuche mit Antidepressiva und Neuroleptica an gesunden Probanden zeigten dagegen keine solche Erschwerung der Wortbereitschaft. Es scheint, daß diese Veränderung der psychischen Leistung für Intoxikationen charakteristisch ist, die zum akut exogenen Reaktionstyp (B o n h o e f f e r) gehören.

Die Resultate unserer Untersuchung weichen somit beträchtlich ab von den Erwartungen, die sich auf Grund der volkskundlichen Berichte aus Afrika sowie aus den tierexperimentellen Befunden ergeben hatten. Insbesondere fanden wir an Stelle der bei diesen Forschungen übereinstimmend geschilderten Stimulierung eine ausgeprägte Sedierung, und es traten keine modellpsychotischen Zustandsbilder im engeren Sinne auf. Diese Diskrepanz zwischen den Effekten im psychologischen Labor und denjenigen bei der Verwendung zu kultischen Zwecken — ein Problem, das sich übrigens auch beim genannten Ololiuqui stellt — läßt unseres Erachtens zwei Erklärungsmöglichkeiten zu. Entweder enthalten die von den Eingeborenen verwendeten Pflanzenteile außer den isolierten und untersuchten Alkaloiden noch andere psychisch wirksame Substanzen, oder aber die Ausgestaltung des Wirkungsbildes wird wesentlich mitbestimmt durch die Situation, in der die Einnahme der Droge erfolgt. Für die zweite Hypothese sprechen Beobachtungen von L e u n e r [7], der bei seinen Experimenten mit Phantasticis feststellte, daß situative Einflüsse, wie beispielsweise die Einstellung des Probanden zum Versuchsleiter sowie banale Störungen des Versuchsablaufs (Eintritt einer Drittperson in den Versuchsraum, Wechsel des Zimmers während der Sitzung) das Ausbleiben bzw. Verschwinden der Symptomatik bewirken können.

Zusammenfassung

In 14 Versuchen wurde 12 gesunden Probanden das Indol-Alkaloid Ibogalin aus *Tabernanthe iboga* in steigenden Dosen verabreicht. Mittels einer bei der Prüfung von psychotogenen Substanzen entwickelten Methodik wurden die auftretenden Veränderungen des Ausdrucksverhaltens, des subjektiven Erlebens und der intellektuellen Leistungsfähigkeit in ihrem zeitlichen Ablauf untersucht. Die beobachteten Wirkungen entsprachen einem Intoxikationszustand ohne erhebliche produktive Symptomatik mit milder Sedierung. Tiefergreifende Umgestaltungen der Grundverfassung wie bei echten Modellpsychosen blieben entgegen den Erwartungen auf Grund ethnologischer und pharmakologischer Untersuchungen aus. In diesem Zusammenhang wird die Frage diskutiert, weshalb die unter Laborbedingungen beobachtete Wirkung von derjenigen bei kultischer Verwendung stark abweicht. — Zur Erfassung allfälliger Placebo-Effekte wurde eine kleine Gruppe von Leerversuchen durchgeführt.

Summary

The Psychic Effects of Ibogaline Hydrochloride (Alkaloid of Tabernanthe Iboga Baill)

In 14 tests, 12 normal persons were given growing doses of Ibogaline, an indol-alkaloid from *Tabernanthe iboga*. The chronology of the changes of the expression, of subjective experience and of the intellectual efficiency were studied according to a method developed for trials with psychotogenic substances. The effects corresponded to a state of intoxication without any pronounced productive symptomatology, and a mild sedation. However, profound transformations of the basic state as they occur in real model psychoses, were not encountered, opposite to ethnological and pharmacological investigations. The question is discussed why the effects produced under laboratory conditions, differ considerably from those obtained when the substance is taken for cultic purposes. Placebo-effects were studied in a small number of tests.

Literatur

[1] S c h n e i d e r , J. A. and S i g g , E. B., Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 765 (1957)
[2] Z e t l e r , G., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 14, 1277 (1964)
[3] R e n n e r , U., P r i n s , D. A. u. S t o l l , W. G., Helv. Chim. Acta XLII, Fasc. V, 1572 (1959)
[4] N e u s s , N., J. org. Chem. 24, 2047 (1959)
[5] T h e o b a l d , W., Persönliche Mitteilung
[6] H o f m a n n , A. u. C e r l e t t i , A., Dtsch. med. Wschr. 86, 885 (1961)

*) 3-(2-Dimethylaminoäthyl)-indol-4-yl-dihydrogenphosphat.

[7] Leuner, H., Die experimentelle Psychose, Springer, Berlin 1962
[8] Heimann, H., Psychiat. Neurol. 141, 69 (1961)
[9] Heimann, H., Akt. Fragen d. Psychiat. Neurol. 1, 295 (1964)
[10] Heimann, H., Neuro-Psychopharmacology 4, 131 (1965)
[11] Heimann, H., Neuro-Psychopharmacology 4, 474 (1965)
[12] Heimann, H., Psychopharmacologia 8, 79—90 (1965)

Anschr. d. Verf.: Dr. P. B. Schmid, Psychiatrische Poliklinik der Universität, Bern (Schweiz)

Aus der Abteilung für Experimentelle Pharmakologie der Medizinischen Akademie, Warszawa (Leiter: Professor Dr. P. Kubikowsky) und der Abteilung für Biochemie der Universität, Warszawa (Polen) (Leiter: Professor Dr. I. Chmielewska)

Einige pharmakologische Eigenschaften der aus Weißdorn *(Crataegus oxyacantha)* isolierten Flavan-Polymeren

Von Wojciech Rewerski und Stanislaw Lewak

Flavonoide des Weißdornes (*Crataegus oxyacantha*) waren Gegenstand zahlreicher pharmakologischer Untersuchungen (Madaus 1938, Bersin 1955, Mayer 1958). In der vorliegenden Mitteilung beschäftigen wir uns mit einer in den Blättern der untersuchten Pflanze in nativer Form vorkommenden Fraktion von Flavan-Polymeren (Lewak 1965a).

Flavan-Monomere sind durch (-)Epikatechin im Weißdorn vertreten. In den Untersuchungen von Freudenberg u. Weinges (1961) und der von Lewak (1964) wurde festgestellt, daß Dimer-Derivate von Flavan mit Eigenschaften der Proanthocyanidine sich in Früchten wie auch in Blättern der untersuchten Pflanze befinden; gleichzeitig wurde auch ihre Struktur aufgeklärt. Von den oben genannten Verbindungen ist die eine aus 3',4',5,7-Tetrahydroxy-flavan-3-on-4-ol und (-)Epikatechin, die zweite dagegen aus zwei 3',4',5,7-Tetrahydroxy-flavan-3,4-diol-Resten zusammengesetzt (Lewak 1965b). Es scheint naheliegend, daß die beiden Dimer-Derivate am Aufbau von Flavan-Polymeren beteiligt sind.

Experimenteller Teil

Die Fraktion von Flavan-Polymeren wurde durch Äthanol-Extraktion aus frischen Weißdornblättern gewonnen. Sie wurde durch Extraktion mit Diäthyläther und Äthylacetat von niedermolekularen Flavanen und Flavon-Glykosiden befreit. Die endgültige Reinigung dieser Fraktion wurde auf Grund ihrer Unlöslichkeit in Wasser und mit Hilfe ihrer Fähigkeit, Salze zu bilden, erzielt. Die Fraktion wurde auf Anwesenheit von Zuckern und anderen Flavonoiden mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie geprüft.

Die akute Toxizität des untersuchten Präparates wurde nach Kärbor an 22 bis 24 g schweren weißen männlichen Mäusen unter standardisierten Temperaturbedingungen bestimmt. Nach ip. Injektion des untersuchten Präparates beträgt die LD_{100} = 160 mg/kg, dagegen die LD_{50} = 130 mg/kg. Nach sc. Injektion beträgt die LD_{50} über 300 mg/kg.

Es wurde festgestellt, daß die Flavan-Polymere im Bereich der Dosen von 1 bis 5 mg/kg bei Katzen eine Blutdrucksenkung bewirken. Die Untersuchungen wurden an 2,5–3,5 ...

Tab. 1

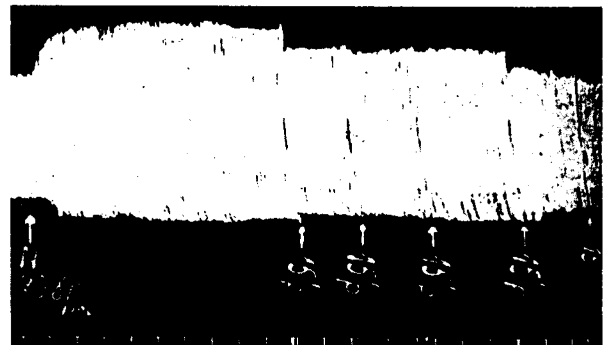
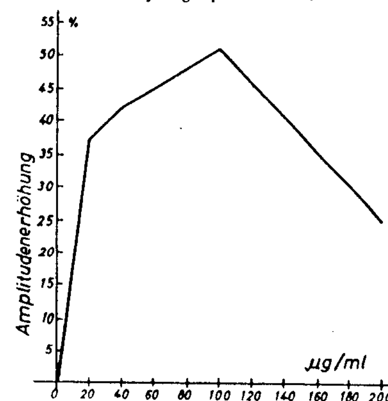


Abb. 1: Isolierte Herzvorhöfe von Kaninchen. Lang anhaltende inotrope Wirkung des Flavon-Polymers (N) nach Verabreichung einer Dosis von 40 μg/ml. Buchstabe p bedeutet Anhalten der Kymograph-Reißfeder für 15 min.



μg/ml beträgt die mittlere Erhöhung der Amplitude der Kontraktion des isolierten Vorhofs 42% der Norm. Die Dauer der Wirkung beträgt mehr als 70 min. Bei Verabreichung von Rutin beziehungsweise Hyperosid in der gleichen Dosis von 40 μg/ml erreicht die Erhöhung 17% bzw. 8% der Norm, und die Wirkungsdauer beträgt entspre-